

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, завідувачки кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара МОН України Ушакової Галини Олександрівни на дисертаційну роботу Любас Наталії Миронівни на тему: «**Антимікробна та біохімічна дія сульфуровмісних синтетичних сполук на окремі ланки метаболізму в організмі щурів**», представлену до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.368.005, створену відповідно до наказу Інституту біології тварин НААН від 29 грудня 2023 року (протокол №12) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертаційної роботи на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність обраної теми. Дослідження сульфуровмісних сполук має важливе значення для розвитку різних галузей наук, зокрема біології, фармації, органічної хімії, медицини та ветеринарії. Ці сполуки, як природні, так і штучно створені, мають практичне застосування. Особливо важливі тіосульфоестери як сульфенілюючі реагенти, а також сполуки з широким спектром дії та високою біологічною активністю. Адже здатність сульфуру перебувати в різних ступенях окиснення дає можливість утворення низки моно- та дисульфуровмісних речовин, а їх використання може бути основою для створення нових лікарських засобів.

Дослідження властивостей S-естерів тіосульфокислот — S-етил-4-амінобензентіосульфонату, S-аліл-4-амінобензентіосульфонату та S-аліл-4-ацетиламінобензентіосульфонату дасть можливість зрозуміти, як саме будова молекул цих сполук впливає на їхню реакційну активність. Це дасть можливість синтезу сполук з заданими властивостями, що роблять їх цінними для практичного використання у розробці нових препаратів та методів лікування. Проведення ґрунтовного дослідження антимікробних властивостей синтетичних сульфуровмісних сполук як перспективних речовин для захисту кормів від контамінації їх грибами, а також їх впливу на організм тварин є необхідним для визначення їхнього використання у тваринництві. Головним критерієм оцінки можливого застосування нових сполук є з'ясування їх дії на метаболічні процеси в організмі тварин. Тому дослідження впливу новосинтезованих S-естерів тіосульфокислот на систему антиоксидантного захисту та окремі ланки білкового і ліпідного обміну в організмі тварин є вкрай важливими з метою застосування їх в лікувальних та профілактичних цілях.

За головну мету було поставлено — з'ясувати біологічну дію новосинтезованих S-естерів тіосульфокислот на мікроорганізми, окремі ланки білкового та ліпідного обміну і систему антиоксидантного статусу у крові та тканинах щурів.

Для досягнення поставленої мети перед дисертанткою були поставлені наступні завдання:

- 1) дослідити антимікробну активність алкілових естерів п-амінобензентіосульфокислоти;
- 2) дослідити радикалпоглинаючу та антиоксидантну активності алкілових естерів п-амінобензентіосульфокислоти;
- 3) з'ясувати вплив S-етил-4-амінобензентіосульфонату, S-аліл-4-амінобензентіосульфонату та S-аліл-4-ацетиламінобензентіосульфонату у дозах 100 та 50 мг/кг маси тіла на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та функціональний стан антиоксидантної системи у крові щурів;
- 4) вивчити вплив S-естерів тіосульфокислот у дозах 100 та 50 мг/кг маси на стан про/антиоксидантної системи у печінці, нирках, селезінці, скелетних м'язах і мозку щурів;
- 5) оцінити інтенсивність протікання білкового обміну в організмі щурів за впливу різних S-естерів тіосульфокислот у дозах 100 та 50 мг/кг маси;
- 6) дослідити вплив S-естерів тіосульфокислот у дозах 100 та 50 мг/кг маси на окремі ланки ліпідного обміну в організмі щурів.

Зв'язок теми дисертації роботи з науковими програмами, планами, темами. Вирішення поставлених завдань відбувалось упродовж 2019-2023 рр. як частина науково-дослідної роботи лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин Інституту біології тварин НААН, згідно із завданнями «Вивчити фізіолого-біохімічні механізми дії біологічно активних речовин на метаболічні процеси в організмі тварин», ДР 0116U001413 та «Дослідити адаптивні та метаболічні процеси в організмі тварин за дії біологічно активних речовин різного походження», ДР 01214109057, у яких дисертантка була співвиконавцем і досліджувала процеси пероксидного окиснення ліпідів, активність антиоксидантної системи, окремі показники білкового та ліпідного обміну за впливу різних естерів тіосульфокислот.

Наукова новизна та достовірність одержаних результатів. Викладені у дисертації наукові положення та узагальнені на їх підставі висновки зроблені на основі отриманих даних у відповідності з первинною документацією. Рівень обґрунтованості результатів проведених досліджень достатній, використані сучасні методи досліджень, результати статистично опрацьовані та отримані вірогідні дані. Кількість варіантів у вибірках відповідає критеріям варіаційної статистики і кореляційного аналізу, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою вперше з'ясована біологічна дія новосинтезованих S-естерів тіосульфокислот на мікроорганізми та метаболічні процеси в організмі тварин. Зокрема, встановлені високі фунгібактерицидні властивості S-етил-4-амінобензентіосульфонату (ЕТС), S-аліл-4-амінобензентіосульфонату (АТС), S-аліл-4-ацетиламінобензен-тіосульфонату (ААТС) по відношенню до штамів

мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*, що дозволяє характеризувати досліджувані тіосульфоестери як перспективні антимікробні речовини.

Вперше встановлено, що найвищу радикалпоглинальну активність проявляв АТС, дещо уступав по активності ААТС, який відрізнявся будовою радикалу в *n*-положенні бензенового кільця, а ЕТС проявляв нижчу радикал-поглинальну активність ніж АТС та ААТС, але все ж достатню, щоб проявляти антиоксидантні властивості.

Вперше виявлено, що S-естери тіосульфоокислот у дозах 100 і 50 мг/кг є ефективним у регуляції стану про/антиоксидантної системи та окремих ланок білкового і ліпідного обмінів в організмі тварин. За регуляції антиоксидантної системи захисту найкращий ефект виявляла сполука АТС, нижчий – ЕТС і ААТС у дозі 50 мг/кг, в той час як за дози 100 мг/кг найкращий ефект проявляв ЕТС. За регуляції ліпідного обміну було виявлено, що гіполіпідемічні ефекти проявляли ААТС у дозі 100 мг/кг, а ЕТС і АТС у дозі 50 мг/кг. За регуляції білкового обміну встановлено, що кращий вплив на білоксинтезувальну функцію проявляли ЕТС і АТС у дозі 100 мг/кг, однак і в дозі 50 мг/кг усі S-естери тіосульфоокислот позитивно впливали на показники білкового обміну в крові. З'ясовано, що біологічна дія ЕТС, АТС, ААТС на метаболічні процеси в організмі щурів залежить від їхньої дози і проявляється через їхню пряму дію на конкретні мішені в організмі. Ці мішені пов'язані з про/антиоксидантною системою у крові та тканинах щурів, а також білковим та ліпідним обміном.

Результати досліджень дають нові знання щодо новосинтезованих сполук S-естерів тіосульфоокислоти, які у відповідних дозах, володіють фунгібактерицидними, радикал поглинальними, антиоксидантними, гіполіпідемічними та білоксинтезувальними властивостями.

Практичне значення одержаних результатів. У дисертації експериментально обґрунтовано можливість застосування S-естерів тіосульфоокислот як антимікробних речовин для захисту кормів від контамінації їх грибами, а також для регуляції окремих ланок метаболізму в організмі тварин. Результати досліджень дозволяють припустити, що застосування у відповідних кількостях S-естерів тіосульфоокислот у тваринництві може бути корисним для корегування метаболічних порушень в організмі. Встановлено, що застосування S-естерів тіосульфоокислот в дозах 100 і 50 мг/кг маси тіла дозволяє регулювати окремі ланки обмінних процесів в організмі. Різна дія досліджуваних естерів сульфоокислот у крові та тканинах тварин може бути зумовлена як специфікою та фізіологічними особливостями цих тканин, так і біохімічними властивостями досліджуваних сполук в різних дозах. Ці сполуки представляють безперечний практичний інтерес як моделі для вивчення взаємозв'язку між структурою і біологічною активністю. Завдяки високій реакційній здатності тіосульфони можуть бути запропоновані як нові терапевтичні засоби. Вони проявляють

надзвичайно широкий спектр біологічної дії поруч з низькою токсичністю, мають сильніші лікувальні властивості і є стабільнішими, ніж їх близькі природні аналоги.

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри фізіології людини і тварин біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка, а також кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі. Усі узагальнення та висновки, наведені у дисертаційній роботі, ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і відображають закономірності, що виявлені шляхом аналізу отриманих авторських результатів. Робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, які є адекватними до поставленої мети та визначених завдань. Усі отримані результати опрацьовані статистично за допомогою відповідних методів математичної статистики. Ретельний аналіз отриманих результатів дав змогу дисертантці їх узагальнити та зробити висновки. Усі висновки відповідають змісту роботи.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Робота викладена на 188 сторінках друкованого тексту (з них 128 — основного тексту) і проілюстровано 24 рисунками та 19 таблицями. Список використаних джерел налічує 242 найменувань.

Загальна характеристика роботи. Дисертація містить усі розділи, передбачені вимогами до оформлення дисертації згідно з Наказом МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 року, а також у відповідності з Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

У *анотації* детально викладені основні результати наукових досліджень, які отримані при виконанні дисертаційної роботи, а також подано власні публікації.

У *вступі* наведено актуальність обраної дисертанткою теми, мету і завдання роботи, наукову новизну, теоретичне та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи, відображена апробація результатів роботи, основні положення дисертації та показані методи вирішення поставленої проблеми.

Розділ «Огляд літератури» включає 4 підрозділи, що викладенні на 33 сторінках, де автор приводить і узагальнює дані іноземної та вітчизняної літератури за тематикою дисертаційної роботи, а саме:

- 1.1. Властивості S-естерів тіосульфокислот
- 1.2. Антиоксидантна система за дії S-естерів тіосульфокислот
- 1.3. Особливості протікання окремих ланок білкового обміну за дії S-естерів тіосульфокислот
- 1.4. Мікробіологічні особливості дії S-естерів тіосульфокислот.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» характеризує етапи досліджень, об'єкти та передумови, напрями, схему, матеріал, обладнання та методи досліджень. Дослідження проведені на достатній кількості експериментального матеріалу. Використані методи досліджень проводились на сучасному обладнанні, мають високий науковий та методичний рівень, відповідають меті та завданням роботи. Статистична обробка матеріалів проводилась з використанням сучасного програмного забезпечення, зроблена коректно і доказово.

У розділі 3 «Результати дослідження та їх обговорення», що складається з 2-ох підрозділів, дисертантка детально представила та проаналізувала отримані експериментальні результати.

Зокрема, у підрозділі 3.1 наведено результати про дослідження антимікробної, радикалпоглинаючої та антиоксидантної активності естерів тіосульфокислот як у модельних експериментах *in vitro*, так *in vivo*.

У підрозділі 3.2 наведено результати впливу естерів тіосульфокислот: ЕТС (S-етил-4-амінобензентіосульфонат), АТС (S-аліл-4-амінобензентіосульфонат), ААТС (S-аліл-4-ацетиламінобензентіосульфонат) на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові щурів.

Підрозділ 3.3. «Біохімічні особливості дії ЕТС, АТС та ААТС у різних дозах на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та функціональний стан антиоксидантної системи у тканинах щурів» розкриває отримані власні результати дисертантки, що до впливу вказаних естерів у дозах 100 та 50 мг/кг маси тіла.

У підрозділі 3.4. презентовані біохімічні особливості дії ЕТС, АТС та ААТС в дозах 50 і 100 мг/кг маси тіла на окремі показники білкового обміну в крові щурів.

Підрозділ 3.5 присвячений біохімічним особливостям дії ЕТС, АТС та ААТС в дозах 50 і 100 мг/кг маси тіла на вміст загальних ліпідів та окремих їх фракцій у плазмі крові щурів.

У розділі 4 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено глибокий, всебічний аналіз сучасної наукової літератури, зроблено порівняння з результатами власних досліджень. Цей розділ написаний лаконічно і професійно та характеризує дисертантку як підготовленого й високоерудованого науковця.

Висновки дисертації ґрунтуються на результатах власних експериментальних досліджень, містять цифровий матеріал, всього сформульовано 8 ключових висновків, які мають практичне спрямування.

Відсутність порушень академічного плагіату. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Любас Наталії Миронівни на тему: ««Антимікробна та біохімічна дія сульфуровмісних синтетичних сполук на окремі ланки метаболізму в організмі щурів»», не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Робота виконана на належному методичному рівні та відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Наказу МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 року.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 23 наукових працях, зокрема у 5 статтях, із яких 3 – у міжнародних реферованих журналах, індексованих у Scopus і Web of Science та 2 – у наукових фахових виданнях, затверджених МОН України; 18 тез доповідей у матеріалах міжнародних і вітчизняних наукових конференцій, конгресів, форумів та інших наукових заходах.

Зауваження та запитання, які виникли при аналізі дисертаційної роботи.

1. За умов посилання на певні рисунки та схеми з англійських джерел, бажано застосовувати адаптацію українською (наприклад, рис. 1.2 та ін.).
2. Чому для визначення впливу обраних сульфуровмісних синтетичних сполук обрано саме дози 50 і 100 мг/кг маси тіла. Як ці дози відповідають досліджуваним ефектам у різних тварин та людини?
3. Чим обґрунтований термін 22 доби другого та третього етапів досліджень?
4. Чи є фактори ризику зміни радикалів отриманих естерів за умов знаходження корму, якщо тварини зразу все не з'їдають?
5. За результатами встановлено, що досліджувані тіосульфоестери є перспективні антимікробні речовини, що можуть застосовуватися для захисту кормів від контамінації їх грибами, чи запатентовані ці результати, або є впровадження?
6. Щодо висновку до підрозділу 3.4 «Естери сульфокислот здійснювали білоксинтезувальну функцію, що підтверджено зростанням концентрації загального білка в плазмі крові та зниженням сечовини – кінцевого продукту їх розпаду. На думку автора, які данні свідчать про білоксинтезувальну функцію, а

не збільшення загального білка в плазмі крові за рахунок гальмування катаболізму білків та зниження сечовини?

7. У розділі 4. «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» автор детально проводить обговорення всіх власно отриманих результатів, для мене не вистачило узагальнюючої схеми, яка б надала повну картину великої дослідницької роботи

Висловлені зауваження та запитання ніяк не знижують позитивне загальне враження про дисертаційну роботу.

Висновок

Дисертаційна робота Любас Наталії Миронівни «Антимікробна та біохімічна дія сульфуровмісних синтетичних сполук на окремі ланки метаболізму в організмі щурів» є завершеною науковою працею, результати даної роботи широко презентовані у відкритому науковому просторі, обговорені на профільних наукових конференціях, не містять плагіату, не містять порушення авторського права та основ біоетики.

Вважаю, що дисертація Любас Наталії Миронівни містить оригінальне і достатньо повне вирішення наукового завдання. Дисертаційна робота за своєю актуальністю, об'ємом отриманих результатів, новизною та науково-практичною значимістю отриманих результатів відповідає вимогам передбаченим «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а її авторка заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» (09 - Біологія).

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри біохімії та фізіології
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара, МОН України
д-р біол. наук, професорка

Галина УШАКОВА

